

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-22013

⑬ Int.CI.⁴

A 61 K 9/08
47/00

識別記号

336

厅内整理番号

B-6742-4C
F-6742-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)1月29日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全 6 頁)

⑮ 発明の名称 眼内投与組成物及びその使用方法

⑯ 特願 昭62-103389

⑰ 出願 昭62(1987)4月28日

優先権主張 ⑱ 1986年4月28日 ⑲ 米国(US)⑳ 856390

㉑ 発明者 ナンシー・ケラー アメリカ合衆国カリフォルニア州94301パロアルト。ウェブスター通り 2144

㉒ 発明者 オレスト・オレジニク アメリカ合衆国カリフォルニア州95129サンホセ。ボリナドライブ 4433

㉓ 発明者 マーク・バリイ・アベルソン アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810 アンドーバー。フィリップス通り 26

㉔ 出願人 アイオーラブ・インコーポレーテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州91711クリアモント。アイオーラブドライブ 500

㉕ 代理人 弁理士 小田島 平吉

明細書

1. 発明の名称

眼内投与組成物及びその使用方法

2. 特許請求の範囲

1. 試薬化合物又はその組成物の製剤的に許容できる場合及び

既科学的に許容できる、組成物の粘度上昇性多糖の水溶液から成る、射出性射可眼内投与組成物。

2. 該多糖はヒアルロン酸である、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. 該多糖は750,000赤道の分子量を有するヒアルロン酸である、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

4. 該多糖はヒアルロン酸と硫酸コンドロイチンの混合物である、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

5. 試薬化合物は炎症抑制剤である、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

6. 試薬化合物はステロイドである、特許請

求の範囲第5項記載の組成物。

7. 試薬化合物はデクサメタゾンリん酸ナトリウムである、特許請求の範囲第5項記載の組成物。

8. 試薬化合物は抗生素である、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

9. 特許請求の範囲第1項記載の創傷放出投与組成物を目の中に筋子体内的に注入することを特徴とする、目の内部への薬物の投与方法。

3. 発明の詳細な説明

発明の背景

発明の分野

本発明は薬物の眼内投与に關し、さらに詳細には目の内部への薬物の投与のための組成物に関するものである。

従来の方法の記述

目の内部の組織中で起る病気の治療は医師に対し困難な問題を提起する。組織の多くは、きわめて堅くあって、外科的な処理によって傷を受けやすく、且つ薬物による治療もまた、多くの場合の

組織は必ずしも多くの血液の供給を受けないから、やはり困難である。特に、感染の病巣に対して抗生素質を供与することが困難である細菌性エンドファタルミチス(endophthalmitis)の場合に大きな困難に直面する。

それ故、十分な量の薬物が全身的循環を通じて眼内の目標組織に達することを期待する全身的投与によって、又は、十分な薬物が拡散及び/又は局所循環によって目標組織に達することを期待して、たとえば、点眼薬又は吹きの形態で、局所的に投与することによって、眼病の治療に対して薬物を供与することは、好都合なことである。

明らかに、これらの方法は、それぞれ欠点を有している。多くの目の組織、たとえば角膜、硝子体など、への薬剤化合物の血液からの吸収は効率的ではないから、全身的循環を通じての眼病薬の投与は、体のどこかに望ましくない副作用を誘発するおそれがある。薬剤化合物の比較的高い血中濃度を必要とする。同様に、局所的に投与した薬物の目の表面から内部組織への転移は非効率的で

に注射を行なうことを好まない。

それ故、何回もの注射を必要とすることなく、一回の効率的な注射手段によって目の内部に薬物を供給するための方法に対する要望が存在し続いている。

発明の要約

この目標は、ここに、限科学的に許容できる、無毒の、粘度上昇性多糖を含有する、薬剤化合物又はその製剤的に許容できる無毒の塩の水溶液から成る注射可能な組成物によって達成された。

かくして、本発明の目的は眼内投与形態を提供することにある。

もう一つの目的は薬剤化合物の持続的な放出の可能な眼内投与形態を提供することにある。

また別の目的は多糖を混入する眼内投与形態を提供することにある。

本発明のその他の目的は以下の説明によって明白となるであろう。

本発明及び好適具体例の詳細な説明

本発明の眼内投与組成物は、治療すべき組織と

あるばかりでなく、涙によって洗い去られる傾向もある。それ故、局所的に投与した薬物は最適な有効性を示さない。

薬剤が拡散及び局所的循環によって目の所望部位に達することをめざして、眼頭部への注射によって目に薬剤を投与することも行なわれている。この方法は涙液の浸出作用による薬剤の一部の損失を避けることができるが、局所投与のその他の欠点はまぬがれない。

薬剤化合物の溶液の直接注射によって目の内部に薬剤を投与する、いくつかの試みが行なわれている。この方法は薬物を目標組織と接触させて置くことができるけれども、薬物を通常の注射可能溶液として投与する場合には、効果的であるために十分な時間にわたって薬物を治療すべき組織と密接に接触したままに保つことができず、且つ眼球を針で刺さなければならぬといった欠点を有している。このような目に対する外傷原因のために、医者は、特に、必要な治療の持続を提供するために何回もの注射を必要とする場合に、目の内

接触させて又は可能な限り近くで、眼球内に注入する。本発明の粘稠な投与組成物は、注射部位からそれ自体で拡散し去ることはなく、且つその粘度は薬剤が注射部位から拡散し去ることを妨げる。むしろ、本発明の組成物は注射した投与物から目標組織への薬剤の極端な拡散を許し、それによって薬物に対する非粘稠薬剤を用いる通常の注射よりも長い時間にわたって治療上有効な薬剤の投与量を目標組織に提供するように、割離した薬物の放出を確実にする。

本発明の組成物の粘度増大性多糖成分は、眼内環境中に導入するときに不利な反応を生じることがない任意の多糖とすることができます。特に、多糖は、取り扱っている組織に対する必従的な損傷を伴なって、有機体による免疫応答を引き起す抗原であってはならない。好適な粘度上昇性多糖はヒアルロン酸であるが、これはD-グルクロン酸とN-アセチル-D-グルコサミンの天然に生じる組合体である。ヒアルロン酸は脳脊液、硝子体液、滑液、雌鶲のときなどのような動物組織中に、

且つまた、たとえばグループA及びC溶血性連鎖球菌のような、ある種の細菌中に認められる。それは一般に酵母又は雄蕊のときから工業的な規模で取得することができる。天然に存在する重合体の分子量は、単糖の原料と方法に依存して、約50,000乃至約8,000,000の範囲である。使用することができるヒアルロン酸の1種は、パラズの米国特許第4,141,973号中に開示したようにして調製される超純粹、非炎症性ヒアルロン酸である。特に好適なヒアルロン酸は、実質的に電解質を含有していない、等張水溶液中に溶解する、750,000未満の分子量を有する超純粹重合体である。このような溶液は、本発明の組成物の有利な効果を形成するために十分な高い粘度を有しており、且つ実際に、実質的にそれよりも高い分子量を有するヒアルロン酸の溶液に匹敵する粘度を有しているが、これは通常の塩化ナトリウムとりん酸緩衝電解質と共に処方することができる。

本発明の眼内投与組成物は、組成物を注入する
トン、ペンシルバニア(1980)、1123-1
146頁中に記されている抗生物質の説明中に認
めることができる。

本発明の組成物の眼内注射によって有効に治療
することができる別の状態は眼内炎症、たとえば、
上どう膜炎、である。炎症状態の治療のためには
本発明の組成物は炎症抑制薬物、たとえば、ステ
ロイド又は非ステロイド炎症抑制薬物を含有する。
炎症治療のために本発明の組成物中で使用する薬
物の量は薬物の選択及び目の内の炎症の程度と位
置に依存して異なる。本発明の組成物中で使用す
べき炎症抑制薬物の選択とその濃度は、熟練した
医者の通常の能力内にある。適当な炎症抑制ステ
ロイドは“レミントンの調剤の実際”、A.オーソル
ド、第16版、マック出版(株)、イーストン、
ペンシルバニア(1980)、901-912頁中
に挙げてあるものの中に見出すことができる。非
ステロイド系炎症抑制薬物は同書中の912-9
13頁に見出すことができる。典型的なステロイ
ド系炎症抑制薬物はデクサメタゾーン、ベクロメ

部位からのその内に含まれる薬物の実質的な拡散
を防ぐために十分な粘度を有していなければなら
ない。いうまでもなく、正確な粘度は限定的では
なく、熟練した医者は、眼内薬剤組成物中に多か
れ少なからず多量を投入することによって、所望の
粘度を選択することができる。

本発明の眼内薬剤組成物中に含有される薬剤化
合物は臍盤膜の状態の処理において用いられる任
意の薬物とすることができます。細菌性のエンドフ
タルミチスの治療のためには、組成物は細胞感染
と戦うために有効な量の抗生物質を含有する。
その量はいうまでもなく使用する特定の抗生物質
に従って異なり且つ本発明の組成物中の抗生物質
とその量の選択は、熟練した医者の日常的な能力
内にある。適当な抗生物質はペニシリン、セファ
ロスパン、アミノグリコシド、たとえば、ゲンタ
マイシン、テトラサイクリンなどを包含する。本
発明の出成物及び方法において使用することができる
抗生物質は、“レミントンの調剤の実際”、A.
オーソルド、第16版、マック出版(株)、イース

タゾーン、ペータメタゾーンなどを包含する。典型
的な非ステロイド系炎症抑制薬物はインドメタ
シン、イブプロフェンなどを包含する。

次いで、通常の等張食塩水基剤と本発明の組成
物を使用する注射薬による眼内薬物の効能を比較
する以下の実施例によって、本発明を例証する。
実施例は例証のためであるに過ぎず、特許請求の
範囲によってのみ規定する本発明の範囲を限定す
るものとして解釈すべきではない。

実施例

この実施例は本発明の組成物中で投与した場合
のデクサメタゾーンの炎症抑制効果を通常の食塩
溶液中でそれを投与した場合と比較して示す。

目の炎症状態を、以下の手順によって、ニューヨークランド白ウサギに生じさせた。体重2.2-
3.6kgのウサギを用いた。それらのウサギを、
2日間で1日に3回与える皮下注射によって、ウ
シの血清アルブミン蛋白質に対し増感させた。最
後の増感投与の3日後に、各動物の一方の目を、
抗原の硝子体内注射によって誘発させた。注射前

に目に麻酔をかけ、眼球の背部を露出させて、0.1 mlのハミルトン注射器から30ゲージの針によつて硝子体の中心部中に0.05mlの抗原溶液を注射した。外部眼筋系及び認められることができる血管を刺すことがないように、注意を払った。

抗原による硝子体内誘発に対して増感したウサギの免疫反応の結果は、通常のスリットランプを用いる目の検査によって観察し且つ評価することができる虹彩の炎症である。誘発の24時間後にスリットランプによって目を検査して、認められる虹彩血管の充血と虹彩の浮腫の存在に基づいて、致的な評価値を求めた。治療を開始する前に、動物を虹彩の評価値によってグループに分けたが、従って、各実験に対して、その実験のためのグループ中の初期平均虹彩評価値は同様であった。初期評価及びグループへの動物の類別後に、治療を開始した。

炎症をステロイド炎症抑制薬物デクサメタゾンの投与によって治療した。1グループは0.1%の濃度を有する市販の懸濁液としてのデクサメ

タゾンの局所投与で治療した。
生理的食塩溶液(対照)、食塩水中のデクサメタゾンリん酸ナトリウム、又は注射溶液の粘度を実質的に増大させるべき量のヒアルロン酸を含有する水溶液中のデクサメタゾンリん酸ナトリウムの硝子体内注射によって治療した。注射は0.1 mlハミルトン注射器から30ゲージ針により眼球背部を通じて硝子体の中心部に対して徐々に行なった。粗々の用量水準、すなわち、食塩水中のデクサメタゾンに対しては50ミクログラム、125ミクログラム、250ミクログラム及び500ミクログラム、また重合体溶液中のデクサメタゾンに対しては50ミクログラム、100ミクログラム、200ミクログラム又は500ミクログラムを与えた。虹彩の評価値と眼内圧を、誘発の28、48、72、96時間及び7日後に測定した。誘発の7日後に水性体液蛋白質濃度及び多形核白血球(PMN)評価値を測定した。

実験の結果を第1~4図に示す。第1図は虹彩炎症の、1回の硝子体内デクサメタゾン注射に

起る具体的な点で例証的なものであつて既定的なものとみなすべきではなく、上記の説明ではなく特許請求の範囲によって示す本発明の範囲、及び特許請求の範囲の同効物の意義と範囲内に入るすべての変更は、本発明中に包含すべきものとする。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、実施例の実験の7日間にわたる、食塩対照と対比した、試験評価値の全体的な改善を示す。

第2図は、誘発前の眼内圧(IOP)に対しての7日後の相対眼内圧を示す。

第3図は、7日後の水性体液中の蛋白質濃度を示す。

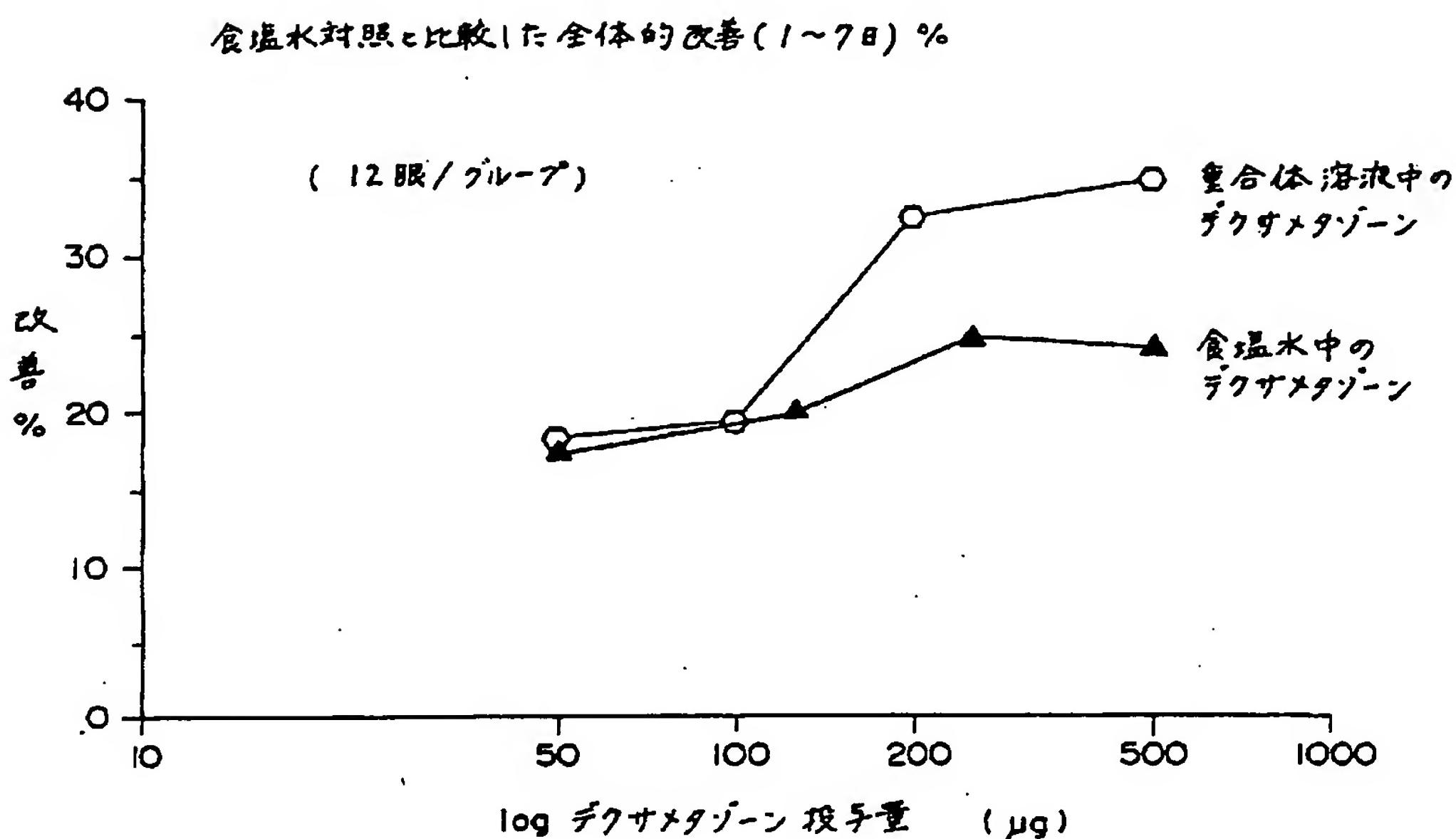
第4図は、7日後の水性体液中の多形核白血球(PMN)の数を示す。

特許出願人 アイオラブ・インコーポレーテッド
代理人弁理士 小田島 平吉

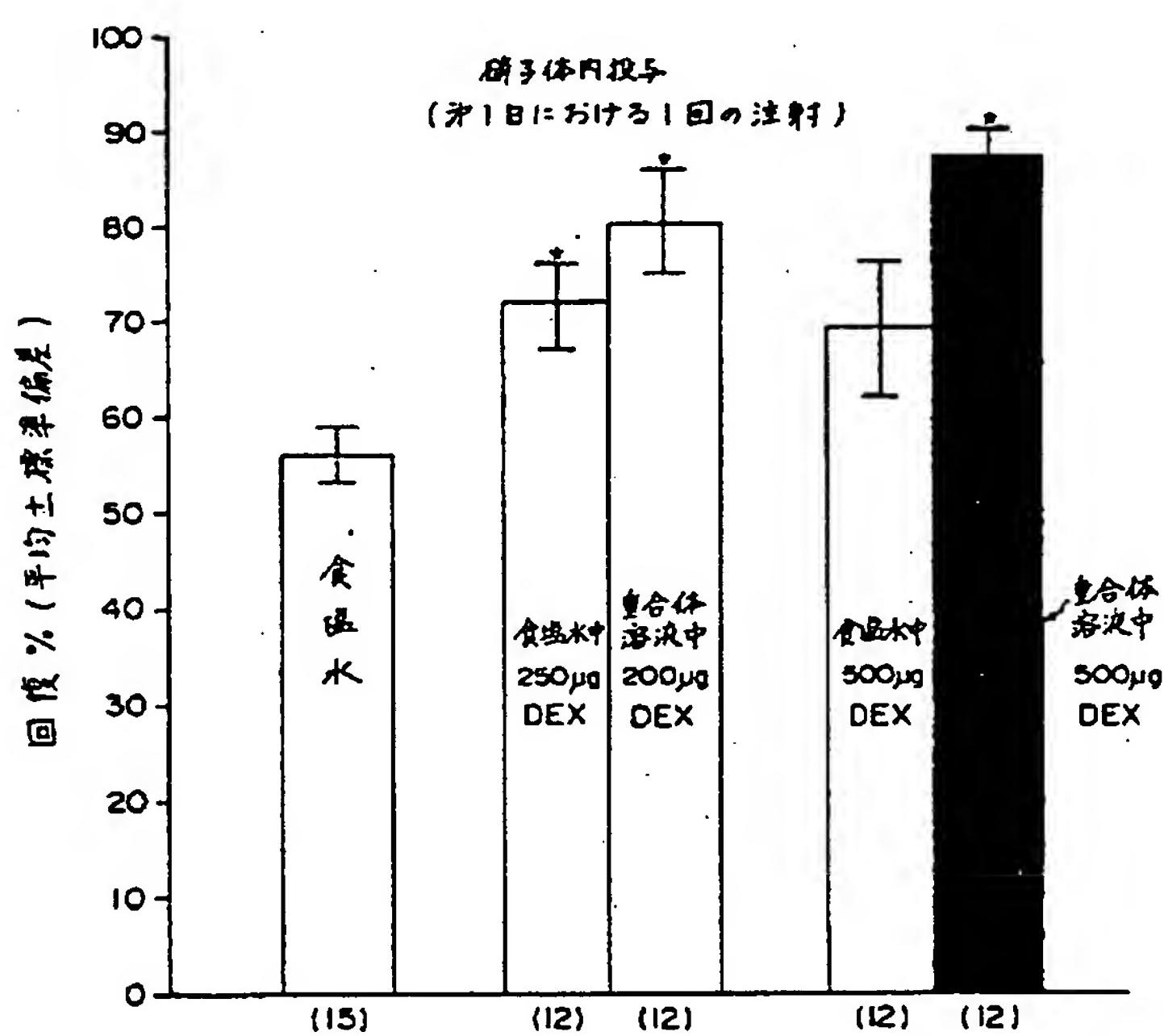


本発明を以上において十分に説明したが、本発明の精神又は本質的な特性から逸脱することなく、他の特定的な形態又は変更を具体化することができるということを了解すべきである。それ故、上

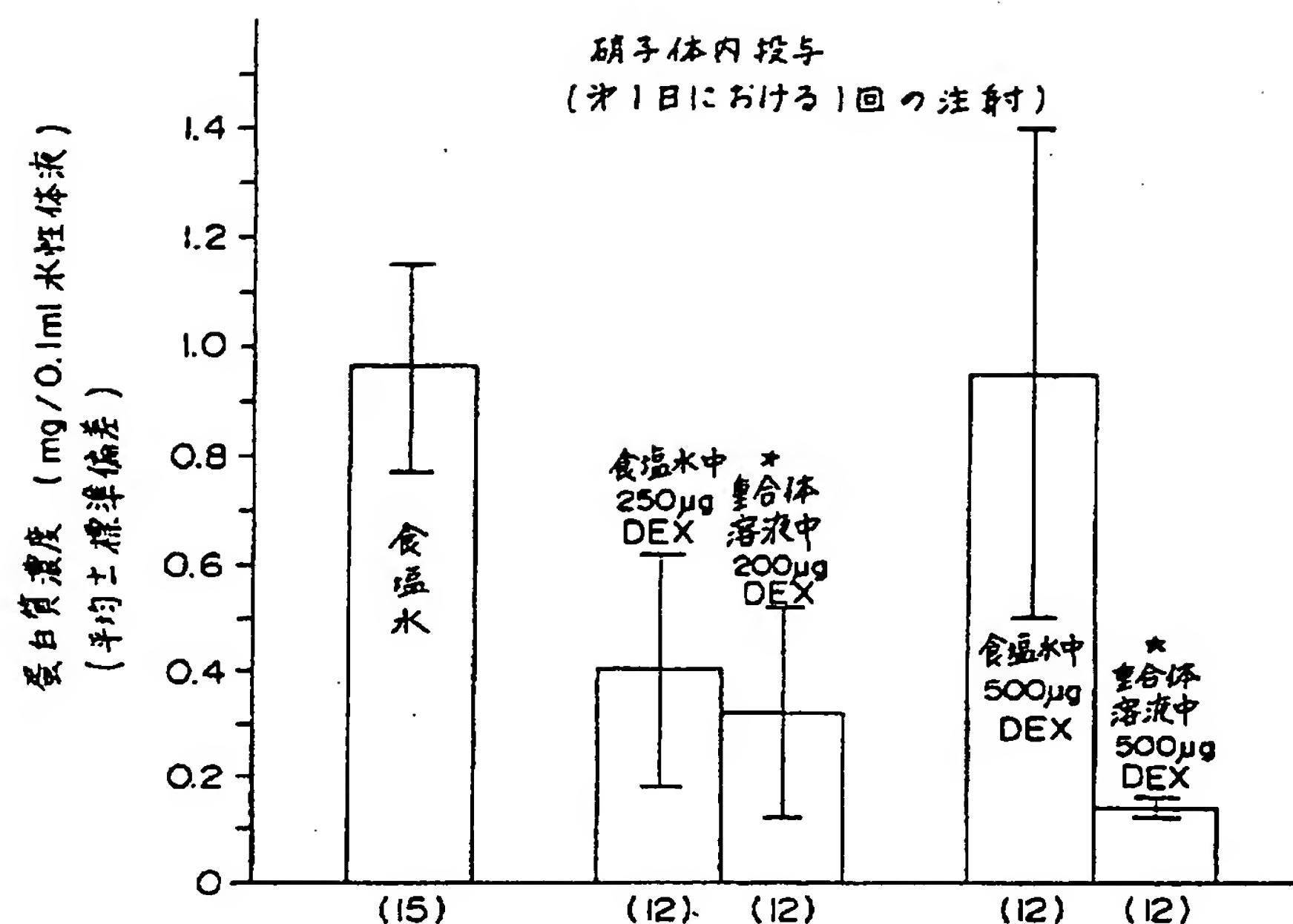
第1図



第2図



第3図



第4図

